

Диэтил(полифторбензоил)малонаты. Изучение строения и дальнейших химических трансформаций

Бажин Д.Н., Щегольков Е.В., Кудякова Ю.С., Щербаков К.В.,*
Бургарт Я.В., Салоутин В.И.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620990, ул. С. Ковалевской, 22,
Екатеринбург. Тел: (343) 362 3229; E-mail: specialk@mail.ru

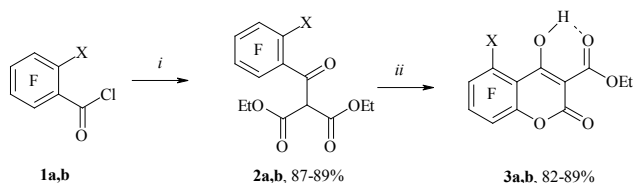
Посредством спектральных методов анализа впервые изучено строение диэтил-2-(полифторбензоил)малонатов. Выявлено существенное влияние *орто*-атомов фтора ароматического кольца на их таутомерный состав. Впервые обнаружена термическая циклизация диэтил-2-(полифторбензоил)малонатов, приводящая к образованию фторсодержащих этиловых эфиров 4-гидрокси-2-оксо-2*H*-бензопиран-3-карбоновых кислот в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома фтора в ароматическом заместителе.

Введение

Диэтил-2-(полифторбензоил)малонаты — ключевые интермедиаты в синтезе большого спектра производных фторсодержащих хинолонов¹⁻⁴ и бензотиазин⁵, обладающих противовирусной⁶, антибактериальной⁷ и противоопухолевой⁸ активностью. Отдельную группу современных антибиотических препаратов представляют фторхинолоны, например, *левофлоксацин*. Обычно полифторбензоилмалонаты не выделяются в индивидуальном виде и используются *in situ* для дальнейших превращений⁹⁻¹¹.

Результаты и обсуждение

Диэтил-2-(полифторбензоил)малонаты **2a,b** получены взаимодействием полифторбензоилхлоридов **1a,b** с малоновым эфиром под действием этилата магния аналогично работам¹¹⁻¹³ (схема 1).



X = H (a), F (b);
i: EtOMgCH(CO₂Et)₂, толуол, 0 °C;
ii: T = 150...200 °C

Схема 1

Выделение полифторбензоилмалонатов **2a,b** из реакционной смеси в индивидуальном виде позволило впервые изучить их строение и таутомерный состав (схема 2).

Диэтил-2-(полифторбензоил)малонаты **2a,b** являются прототропными системами и могут существовать в трикетонной **A** и/или дикетенольной **B** таутомерных формах (схема 2). По данным ЯМР спектроскопии соединения **2a,b** в растворе CDCl₃ существуют в виде смеси форм **A** и **B**. О наличии енольной формы **B** в спектрах свидетельствует присутствие сигнала протона гидроксильной группы (δ 13.82, 13.96 м.д.), кетоформа **A** идентифицируется

по сигналу метинового протона (δ 5.10, 5.42 м.д.). Сигналы протонов этильных групп формы **B** наблюдаются в виде двух разных групп мультиплетов вследствие их неэквивалентности, обусловленной образованием внутримолекулярной водородной связи (схема 2).

На основании соотнесения сигналов протонов

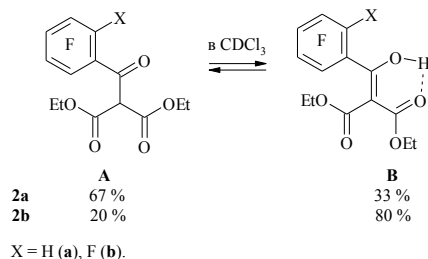


Схема 2

между двумя формами и сравнения их интегральных интенсивностей для тетрафторбензоилмалоната **2a** отмечено преобладание кетоформы (67%) над енольной (33%), что приближает его к полифторалкильным аналогам¹⁴. Пентафторсодержащий аналог **2b** енолизирован на 80%.

ИК спектры полифторбензоилмалонатов **2a,b**, записанных в слое, характеризуются наличием полос поглощения этоксикарбонильных групп (ν 1741, 1739 см⁻¹ и 1705, 1703 см⁻¹). Первая обусловлена колебаниями двух эквивалентных этоксикарбонильных групп кетоформы **A**. Полоса при ν 1705, 1703 см⁻¹ отвечает колебаниям несвязанной сложноэфирной группы енольной формы **B**. Низкочастотный сдвиг сигнала этой группы обусловлен сопряжением с C=C связью. Эти данные свидетельствуют о существовании соединений **2a,b** в смеси кето и енольных форм без растворителя.

При перегонке соединений **2a,b** получены побочные продукты, идентифицированные как 4-гидроксиполифторкумарины **3a,b**. Выделив температурный фактор как основной для получения этих соединений, мы обнаружили, что при нагревании полифторбензоилмалонатов **2a,b** без растворителя происходит их полная конверсия в

гетероциклы **3a,b** с хорошими выходами 82-89% (схема 1).

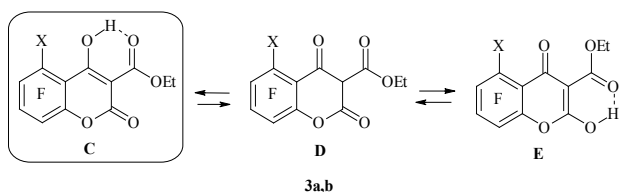


Схема 3

Нуклеофильное замещение атома фтора является одним из важных свойств, характерных для полифторированных ароматических соединений¹⁵⁻¹⁹. Конверсия полифторбензоилмалонатов является частным случаем внутримолекулярного замещения атома фтора в *орто*-положении под действием нуклеофильного центра с образованием шестичленного цикла^{10,20}.

Обнаруженная термическая трансформация диэтил-2-(полифторбензоил)малонатов **2a,b** представляет собой альтернативный и простой путь получения фторсодержащих 4-гидроксиполифторкумаринов. Ранее для синтеза 4-гидрокси-5,6,7,8-тетрафторкумаринов использовали хромон-кумариновую перегруппировку этилового эфира 2-метил-4-оксо-5,6,7,8-тетрафтор-4*H*-бензопран-3-карбоновой кислоты^{21,22}.

Образование 4-гидроксиполифторкумаринов **3a,b** протекает без катализаторов, в отсутствии растворителя, тогда как описанная в литературе внутримолекулярная циклизация 2-(2-ацетокси)бензоилмалоната в 4-гидрокси-3-этоксикарбонилкумарин осуществима только в кислых условиях²³.

Полученным гетероциклам **3a,b** также могут быть свойственны кето-енольные превращения (схема 3).

В результате рентгеноструктурного исследования кристалла соединения **3a** установлено, что это вещество представляет собой этиловый эфир 4-гидрокси-2-оксо-6,7,8-трифтор-2*H*-бензопиран-3-карбоновой кислоты (рис. 1). Кумариновое ядро молекулы имеет плоское строение. Между атомами O(2) и H(4) реализуется ВВС (внутримолекулярное расстояние O(2)...H(4) составляет 1.61(2) Å, углы C(7)O(4)H(4) и H(4)O(2)C(10) равны 102(1) и 99.0(6)° соответственно).

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на ИК-фурье-спектрометре «Perkin-Elmer Spectrum One B» в интервале 4000-400 см⁻¹ в тонком слое на пластинах KBr (соединения **2a,b**) или с помощью приставки

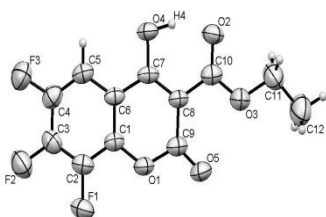


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **3a**

диффузионного отражения DRA (продукты **3a,b**). Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F записаны на спектрометре «Bruker DRX 400», рабочие частоты 400.1 МГц (¹H) и 376.5 МГц (¹⁹F), внутренние стандарты - Me₄Si и C₆F₆ соответственно. Элементный анализ выполнен с помощью автоматического анализатора «Perkin-Elmer CHN PE 2400». Температуры плавления измерены в открытых капиллярах на приборе «Stuart SMP30».

Монокристаллы соединения **3a** получены кристаллизацией из толуола. Рентгенодифракционный эксперимент проведен на дифрактометре «Xcalibur 3» с CCD-детектором (графитовый монохроматор, λ Mo-Kα 0.71073 Å, температура 295(2) K, ω – сканирование). Учет поглощения проведен аналитически по модели мультифасеточного кристалла с использованием программы «CrysAlis RED 1.171.29.9». Кристаллическая структура решена и уточнена по программам SHELXS – 97 и SHELXL – 97²⁴.

Основные кристаллографические данные для соединения **3a**. C₁₂H₇F₃O₅; M 288.18; моноклинная сингония со следующими параметрами элементарной ячейки: a 5.2114(3), b 24.991(2), c 8.8377(10) Å; α, γ 90, β 96.036(8)°; V 1114.64(18) Å³; Z 4; d_{выч} 1.672 г·см⁻³; μ 0.161 мм⁻¹; пространственная группа P2₁/c. Общее количество отражений 7182, число независимых отражений 3215, R₁-фактор 0.040, число уточняемых параметров 185.

Исходные хлорангидриды 2,3,4,5-тетрафторбензойной кислоты (**1a**) и 2,3,4,5,6-пентафторбензойной кислоты (**1b**) и диэтиловый эфир малоновой кислоты являются коммерчески доступными синтонами.

Синтез диэтил-2-(2,3,4,5-тетрафторбензоил)малоната (**2a**).

К активированной йодом магниевой стружке (4.6 г, 0.20 моль) добавляли 1 мл безводного CCl₄, 7 мл абсолютного этанола (>99.9 %), а затем смесь диэтилового эфира малоновой кислоты (32 г, 0.20 моль), абсолютного толуола 100 мл. После растворения магния полученный гомогенный раствор вакуумировали до образования вязкого остатка, к которому добавляли 150 мл абсолютного толуола. Реакционную массу охлаждали до 0 °C и прибавляли раствор тетрафторбензоилхлорида **1a** (40 г, 0.20 моль) в 70 мл абсолютного толуола. Выдерживали 3 ч и добавляли 250 мл 10%-ного раствора H₂SO₄, органический слой отделяли и промывали водой. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток перегоняли в вакууме. Получали 59.81 г маслообразного продукта **2a** желтого цвета с выходом 89%, т.кип. 140-143 °C (3 Торр). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3079, 2987, 2942, 2910 (O-H, C-H); 1739 (C=O); 1703 (C=O); 1632 (C=O); 1526 (C=C); 1485, 1448, 1407, 1365 (C=C^{Ar}); 1277, 1236 (C-F). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц) смеси таутомеров **A-B** (67:33): таутомер **A**, 1.30 (т, 3H, Me, J = 7.1); 4.30 (кв, 2H, CH₂, J = 7.1); 5.10 (д, 1H, CH, J = 2.6); 7.80 (д.д.д, 1H, C₆F₄H, J = 10.4, J = 8.4, J = 6.1, J = 2.5); таутомер **B**, 1.15 и 1.38 (два т, 6H, 2 Me, J = 7.1); 4.12 и 4.37 (два кв, 4H, 2CH₂, J = 7.1); 7.16 (м, 1H, C₆F₄H), 13.83 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃, δ, м.д., J / Гц):

таутомер **A**, 8.83 (м, 1F); 17.00 (м, 1F); 25.82 (м, 1F); 26.40 (м, 1F); таутомер **B**, 7.46 (м, 1F); 10.73 (м, 1F); 23.81 (д.д.д, 1F, $J = 21.1$, $J = 12.7$, $J = 9.9$, $J = 3.2$); 24.68 (т.д.д, 1F, $J = 18.4$, $J = 12.0$, $J = 5.9$). Найдено (%): C, 49.87; H, 3.47; F, 22.49. $C_{14}H_{12}F_4O_5$. Вычислено (%): C, 50.01; H, 3.60; F, 22.60.

Диэтил-2-(2,3,4,5,6-пентафторбензил)малонат (2b). Жёлтое масло. Выход 87 %, т.кип. 125-127 °C (3 Торр). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3078, 2988, 2942, 2911 (О-Н, С-Н); 1741 (C=O); 1705 (C=O); 1631 (C=O); 1524 (C=C); 1485, 1448, 1408, 1365 (C=C^{Ar}); 1276, 1237 (C-F). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$) смеси таутомеров **A-B** (20:80): таутомер **A**, 1.28 (м, 3H, Me); 4.29 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7.1$); 5.42 (с, 1H, CH); таутомер **B**, 1.14 и 1.39 (два т, 6H, 2Me, $J = 7.1$); 4.11 и 4.40 (два кв, 4H, 2 CH_2 , $J = 7.1$); 13.96 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): таутомер **A**, 1.53 (м, 2F); 14.39 (м, 1F); 24.79 (м, 2F); 26.40 (м, 1F); таутомер **B**, 0.75 (м, 2F); 11.03 (м, 1F); 22.79 (м, 2F). Найдено (%): C, 47.31; H, 3.01; F, 26.69. $C_{14}H_{11}F_5O_5$. Вычислено (%): C, 47.47; H, 3.13; F, 26.82.

Синтез этил-4-гидроксид-2-оксо-6,7,8-трифтор-2H-бензопиран-3-карбоксилата (3a). Нагревание 20 г (0.06 моль) диэфира **2a** до 150...200 °C приводит к твёрдому продукту, промывка которого этанолом даёт 12.1 г продукта **3a** в виде жёлтого порошка. Выход 89%, т.пл. 169-170 °C. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3060, 2991, 2946, 2911 (C-H); 2642 (O-H), 1736 (C=O^{лактон}); 1644 (C=O); 1575, 1519, 1478, 1418, 1379 (C=C^{Ar}); 1046, 1024, 995 (C-F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.30 (т, 3H, Me, $J = 7.1$); 4.31 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7.1$); 7.81 (д.д.д, 1H, $\text{C}_6\text{F}_4\text{H}$, $J = 10.3$, $J = 8.1$, $J = 2.3$); 10.36 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 9.30 (т.д, 1F, $J = 20.4$, $J = 2.2$); 11.54 (д.д.д, 1F, $J = 22.3$, $J = 20.4$, $J = 8.1$); 22.91 (д.д.д, 1F, $J = 22.7$, $J = 10.4$, $J = 2.1$). Найдено (%): C, 49.89; H, 2.26; F, 19.58. $C_{12}H_7F_3O_5$. Вычислено (%): C, 50.01; H, 2.45; F, 19.78.

Этил-4-гидроксид-2-оксо-5,6,7,8-тетрафтор-2H-бензопиран-3-карбоксилат (3b). Жёлтый порошок. Выход 82%, т.пл. 200-201 °C. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3062, 2992, 2946, 2912 (C-H); 2640 (O-H) 1735 (C=O^{лактон}); 1643 (C=O); 1575, 1521, 1478, 1419, 1383 (C=C^{Ar}); 1052, 1026, 1002 (C-F). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.25 (т, 3H, Me, $J = 7.1$); 4.22 (кв, 2H, CH_2 , $J = 7.1$); 10.36 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{19}F ($\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): -2.95 (т, 1F, $J = 22.2$); 2.00 (д.д.д, 1F, $J = 22.1$, $J = 11.0$, $J = 1.9$); 10.82 (т, 1F, $J = 22.3$); 18.44 (уш.с, 1F). Найдено (%): C, 46.92; H, 1.83; F, 24.69. $C_{12}H_6F_4O_5$. Вычислено (%): C, 47.08; H, 1.98; F, 24.82.

Библиографический список

- Atarashi S., Yokohama S., Yamazaki K., Sakano K., Imamura M., Hayakawa I. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **1987**. V. 35. P. 1896.
- Langer O., Mitterhauser M., Wadsak W., Brunner M., Müller U., Kletter K., Müller M. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. **2003**. V. 46. P. 715.
- Na Y. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. **2005**. V. 26. P. 2047.
- Dinakaran M., Senthilkumar P., Yogeeswari P., China A., Nagaraja V., Sriram D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. **2008**. V. 18. P. 1229.
- Cecchetti V., Fravolini A., Fringuelli R., Schiaffella F., Lorenzini M.C. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. **1993**. V. 30. P. 1143.
- DE Pat. 4425648; *Chemical Abstract*. **1996**. 124. 289570.
- Asahina Y., Takei M., Kimura T., Fukuda Y., *Journal of Medicinal Chemistry*. **2008**. V. 51. P. 3238.
- US Pat. 5318965; *Chemical Abstract*. **1995**. 122. 160653.
- DE Pat. 3318145; *Chemical Abstract*. **1985**. 102. 78744.
- Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Bazyl' I.T., Chupakhin O.N. *Journal of Fluorine Chemistry*. **1993**. V. 65. P. 37.
- Filler R., Rao Y.S., Biezais A., Miller F.N., Beaucaire V.D. *Journal of Organic Chemistry*. **1970**. V. 35. P. 930.
- Прудченко А.Т., Щеголева Г.С., Бархаш В.А., Ворожцов-мл. Н.Н. *Журнал общей химии*. **1967**. Т. 37. С. 2487.
- Прудченко А.Т., Бархаш В.А., Ворожцов-мл. Н.Н. *Известия АН СССР, Серия химическая*. **1965**. С. 1798.
- Крохалев В.М., Салоутин В.И., Ромась А.Д., Ершов Б.А., Пашкевич К.И. *Известия АН СССР, Серия химическая*. **1990**. С. 376.
- Burger K., Brunner E. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. **1994**. V. 60. P. 1.
- Amii H., Uneyama K. *Chemical Reviews*. **2009**. V. 109. P. 2119.
- Nosova E.V., Lipunova G.N., Charushin V.N., Chupakhin O.N. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2010**. V. 131. P. 1267.
- Kvičala J., Beneš M., Paleta O., Král V. *Journal of Fluorine Chemistry*. **2010**. V. 131. P. 1327.
- Blanchard M.D., Hughes R.P., Concolino T.E., Rheingold A.L. *Chemistry of Materials*. **2000**. V. 12. P. 1604.
- Furin G.G. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. **2004**. V. 87. P. 273.
- Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Bazyl' I.T., Kisil' S.P. *Journal of Fluorine Chemistry*. **1999**. V. 94. P. 83.
- Ворожцов Н.Н., Бархаш В.А., Прудченко А.Т., Хоменко Т.И. *Доклады АН СССР*. **1965**. Т. 164. С. 1046.
- Jung J.-C., Kim J.-C., Park O.-S. *Synthetic Communications*. **1999**. V. 29. P. 3587.
- Scheldrik G.M. *SHELXS 97 and SHELXL 97*. University of Göttingen, Germany. 1997.